



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 312 905 8

(22) 15.02.81

(44) 07.06.89

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Fischer, Gerhard W., Dr. rer. nat. habil.; Herrmann, Michael, Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung substituierter Aminovinyltetrazole

(55) Synthesechemie, Aminovinyltetrazole, Alkalimetallazide, Natriumazid, 3-Halogen-propen-iminiumsalze, Enamine, Tetrazolylacetaldehyde, Zwischenprodukte

(57) Die Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der organischen Synthesechemie und hat ein Verfahren zum Ziel, mit dem substituierte Aminovinyltetrazole der allgemeinen Formel III, in der R¹ einen Arylrest und R² und R³ gleiche, unterschiedliche oder miteinander verknüpfte Alkylreste bedeuten, in einfacher Weise aus leicht zugänglichen Ausgangsstoffen gewonnen werden können. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Titelverbindungen mittels eines Eintopfverfahrens aus nichttetrazolartigen Ausgangsstoffen mit vorgebildetem Dialkylaminovinyl-Skelett herzustellen. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man mindestens zwei Moläquivalente eines Alkalimetallazides, z. B. Natriumazid, in niederen aliphatischen Alkoholen wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol bei 50 bis 100 °C, vorzugsweise bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, mit einem Moläquivalent 3-Halogen-propen-iminiumsalz der Formel I, in der R¹, R² und R³ die obengenannte Bedeutung haben, Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, und X ein beliebiges Anion darstellen, umsetzt und die hierbei gebildeten, nach Einengen der Reaktionslösung kristallin anfallenden Zielprodukte in üblicher Weise isoliert. Verbindungen der Formel III repräsentieren Enamine von Tetrazolylacetaldehyden und eignen sich als Zwischenprodukte zur Herstellung neuartig substituierter Tetrazolderivate.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung substituierter Aminovinyltetrazole der allgemeinen Formel III, in der R¹ einen Arylrest und R² und R³ gleiche, unterschiedliche oder miteinander verknüpfte Alkylreste bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine Suspension von mindestens zwei Moläquivalenten eines Alkalimetallazides, z. B. Natriumazid, in niederen aliphatischen Alkoholen wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol bei 50 bis 100°C, vorzugsweise bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, unter Rühren anteilweise mit einem Moläquivalent 3-Halogen-propen-iminiumsals der Formel I, in der R¹, R² und R³ die obengenannte Bedeutung haben, Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, und X ein beliebiges Anion darstellen, in Substanz oder alkoholischer Lösung bzw. Suspension versetzt und die hierbei gebildeten, nach Einengung der Reaktionslösung kristallin anfallenden Zielprodukte in üblicher Weise isoliert.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter Aminovinyltetrazole der allgemeinen Formel III, in der R¹ einen Arylrest und R² und R³ gleiche, unterschiedliche oder miteinander verknüpfte Alkylreste bedeuten. Verbindungen dieses Typs repräsentieren Enamine substituierter Tetrazolylacetaldehyde, die sich auf Grund ihrer Abwandlungsmöglichkeiten als Zwischenprodukte zur Synthese neuartig substituierter Tetrazolderivate eignen. Substituierte Tetrazole sind insbesondere als biologisch aktive Verbindungen (z. B. Pharmaka, Pestizide, Wachstumsregulatoren) von Interesse.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Substituierte Aminovinyltetrazole der allgemeinen Formel III sind bisher nicht bekannt. Auch die ihnen zugrunde liegenden Tetrazolylacetaldehyde, die gegebenenfalls als Ausgangsstoffe zur Herstellung von III dienen könnten, wurden bislang nicht in der Literatur beschrieben (vgl. F. R. BENSON, Chem. Rev. **41** [1947] 1; F. R. BENSON in „Heterocyclic Compounds“ [Hrsg. R. C. Elderfield], Bd. 8, S. 1, Wiley, New York, 1967; R. N. BUTLER, Adv. Heterocycl. Chem. **21** [1977] 324; R. N. BUTLER in „Comprehensive Heterocyclic Chemistry“ [Hrsg. A. R. Katritzky und C. W. Rees], Bd. 5, Teil 4a, Kap. 13, Pergamon Press, Oxford, 1984). Strukturell nahestehend sind Tetrazolderivate mit einer funktionalisierten C₂-Seitenkette wie substituierte Aminoethyltetrazole (E. K. HARVILL, R. M. HERBST und E. G. SCHREINER, J. Org. Chem. **17** [1952] 1597) oder Tetrazolylessigsäurederivate [C. R. JACOBSON und L. D. AMSTUTZ, J. Org. Chem. **18** [1953] 1183], doch ist nicht bekannt, ob sich Verbindungen dieses Typs in tertiäre Tetrazolylacetaldehyd-Enamine überführen lassen.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat ein Verfahren zum Ziel, mit dem substituierte Aminovinyltetrazole der Formel III in einfacher Weise aus leicht zugänglichen Ausgangsstoffen hergestellt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, substituierte Aminovinyltetrazole der allgemeinen Formel III, in der R¹ einen Arylrest und R² und R³ gleiche, unterschiedliche oder miteinander verknüpfte Alkylreste bedeuten, mittels eines Eintopfverfahrens aus nichttetrazolartigen Ausgangsstoffen mit vorgebildetem Dialkylaminovinyl-Skelett herzustellen. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man eine Suspension von mindestens zwei Moläquivalenten eines Alkalimetallazides, z. B. Natriumazid, in niederen aliphatischen Alkoholen wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol bei 50 bis 100°C, vorzugsweise bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, unter Rühren anteilweise mit einem Moläquivalent 3-Halogen-propen-iminiumsals der Formel I, in der R¹, R² und R³ die obengenannte Bedeutung haben, Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, und X ein beliebiges Anion darstellen, in Substanz oder alkoholischer Lösung bzw. Suspension versetzt und die hierbei gebildeten, nach Einengen der Reaktionslösung kristallin anfallenden Zielprodukte in üblicher Weise isoliert. Das erfindungsgemäße Verfahren gewährleistet, daß die primär entstehenden, in höherer Konzentration oder in Substanz z. T. leicht zersetzlichen 3-Azido-propen-iminiumsalze (Formel II) nicht überschüssigem Alkalimetallazid spontan unter Stickstoffabspaltung und Umlagerung zu III weiterreagieren und sich daher im Reaktionsgemisch weder anreichern noch abscheiden. Verfahrensvarianten, bei denen es zur Anreicherung bzw. Abscheidung der 3-Azido-propen-iminiumsalze II kommen kann, z. B. bei langsamer Zugabe des Alkalimetallazides zu gelöstem oder suspendiertem 3-Halogen-propen-iminiumsals I, sind zu vermeiden.

Neben den Zielprodukten III bilden sich bei der Umsetzung von I mit Alkalimetallaziden in untergeordneter Menge stellungsisomere 5-Aryl-1-(2-dialkylamino-vinyl)-1H-tetrazole, die jedoch bei der Isolierung von III größtenteils in der Mutterlauge verbleiben und nur in Spuren in den III-Rohkristallisaten enthalten sind: übliche Reinigungsmethoden (z. B. Umkristallisation) führen zu isomerenfreien Aminovinyltetrazolen III.

Die als Ausgangsstoffe des erfindungsgemäßen Verfahrens eingesetzten 3-Halogen-propen-iminiumsalze I sind in bekannter Weise, z. B. aus Dialkylformamiden, Phosphoroxidchlorid und Arylmethylketonen, leicht zugänglich (vgl. J. LIEBSCHER und H. HARTMANN, *Synthesis* 1979, 241). Die Erfindung wird nachstehend an 6 Ausführungsbeispielen erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

(E)-5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$)

Zu einer intensiv gerührten und am Rückfluß erhitzten Suspension von 1,50 g (23 mmol) Natriumazid in 20 ml Methanol gibt man in kleinen Portionen eine Suspension von 2,94 g (10 mmol) 3-Chlor-3-phenyl-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (I, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$, $\text{X} = \text{ClO}_4$) in 15 ml Methanol und destilliert anschließend 20 ml Methanol ab. Die sich beim Anreiben der erkaltenden eingeeengten Reaktionslösung bildende Kristallmasse wird abgesaugt, zur Entfernung anhaftender dunkler Mutterlauge zuerst mit eiskaltem 70%igen wäßrigen Methanol, dann zur Entfernung von anorganischem Salz (Natriumperchlorat) mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es resultieren 1,45 g (67%) cremefarbenes Rohprodukt; Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 144–145°C.

Beispiel 2

(E)-5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-(4-methyl-phenyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$)

In eine Suspension von 1,50 g (23 mmol) Natriumazid in 25 ml Methanol trägt man unter Rückflußerhitzen und intensivem magnetischen Rühren 3,08 g (10 mmol) 3-Chlor-3-(4-methyl-phenyl)-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (I, $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$, $\text{X} = \text{ClO}_4$) durch einen weiteren Liebigkühler teilweise so ein, daß sich die mit der Umsetzung verbundene N_2 -Entwicklung in Grenzen hält und nicht zum Übersäumen führt. Anschließend wird mit 5 ml Methanol nachgespült, dann unter fortgesetztem Rühren die Hauptmenge des Methanols (etwa 25 ml) abdestilliert und während des Erkaltens der eingeeengten Lösung das Reaktionsprodukt durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Aufarbeitung gemäß Beispiel 1 liefert 1,63 g (71%) hellgraues Rohprodukt; nach Umkristallisation aus Methanol resultieren farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 145–146°C.

Analog werden aus entsprechend substituierten 3-Chlor-prop-2-en-iminium-perchloraten (I, $\text{Hal} = \text{Cl}$, $\text{X} = \text{ClO}_4$) erhalten:

(E)-5-(2-Diethylamino-vinyl)-1-(4-ethyl-phenyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Et-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$)

Ausbeute 41%. Farblose Kristalle (aus Methanol/Diethylester), Schmelzpunkt 96–97°C.

(E)-5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$)

Ausbeute 74%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 133–134°C.

(E)-5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-(4-fluor-phenyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$)

Ausbeute 62%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 161–162°C.

(E)-5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-(4-iod-phenyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-I-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$)

Ausbeute 65%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 157–158°C.

(E)-1-(4-Chlor-phenyl)-5-(2-diethylamino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Et}$)

Ausbeute 50%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 98–99°C.

(E)-1-(4-Brom-phenyl)-5-(2-diethylamino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Et}$)

Ausbeute 62%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 111–112°C.

(E)-5-(2-Diethylamino-vinyl)-1-(4-nitro-phenyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Et}$)

Ausbeute 35%. Gelbe Kristalle (aus Ethanol), Schmelzpunkt 172–173°C.

(E)-1-Phenyl-5-(2-pyrrolidino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2, R^3 = (\text{CH}_2)_4$)

Ausbeute 63%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 146–147°C.

(E)-1-(4-Methyl-phenyl)-5-(2-pyrrolidino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R^2/R^3 = (\text{CH}_2)_4$)

Ausbeute 71%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 157–158°C.

(E)-1-(4-Methyl-phenyl)-5-(2-piperidino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R^2/R^3 = (\text{CH}_2)_5$)

Ausbeute 66%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 147–148°C.

(E)-1-(4-Chlor-phenyl)-5-(2-piperidino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2/R^3 = (\text{CH}_2)_5$)

Ausbeute 35%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 165–166°C.

(E)-1-(4-Methyl-phenyl)-5-(2-morpholino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R^2/R^3 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$)

Ausbeute 50%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 158–159°C.

(E)-1-(4-Chlor-phenyl)-5-(2-morpholino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2/R^3 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$)

Ausbeute 65%. Farblose Kristalle (aus n-Propanol), Schmelzpunkt 204–205°C.

(E)-5-(2-Hexamethylenimino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2/R^3 = (\text{CH}_2)_6$)

Ausbeute 65%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 121–122°C.

(E)-5-(2-Hexamethylanimino-vinyl)-1-(4-methyl-phenyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R^2/R^3 = (\text{CH}_2)_6$)

Ausbeute 69%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 151–152°C.

(E)-1-(4-Brom-phenyl)-5-(2-hexamethylenimino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, $R^2/R^3 = (\text{CH}_2)_6$)

Ausbeute 64%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmelzpunkt 152–153°C.

Beispiel 3

(E)-1-(4-Chlor-phenyl)-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$)

1,50 g (23 mmol) Natriumazid und 3,28 g (10 mmol) 3-Chlor-3-(4-chlor-phenyl)-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (I, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$, $\text{X} = \text{ClO}_4$) werden unter Verwendung von Ethanol als Reaktionsmedium analog Beispiel 2 umgesetzt. Nach der gemäß Beispiel 1 vorgenommenen Aufarbeitung der eingeeengten Reaktionslösung resultieren 1,35 g (54%) hellgraues Rohprodukt; Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 144–145°C.

Beispiel 4

(E)-1-(4-Brom-phenyl)-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$)

1,50 g (23 mmol) Natriumazid und 3,73 g (10 mmol) 3-(4-Brom-phenyl)-3-chlor-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (I, $R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, Hal = Cl, X = ClO₄) werden unter Verwendung von Isopropanol als Reaktionsmedium analog Beispiel 2 umgesetzt. Die gemäß Beispiel 1 vorgenommene Aufarbeitung der eingeeengten Reaktionslösung liefert 1,50 g (51 %) hellgraues Rohprodukt; nach Umkristallisation aus Methanol resultieren farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 152–153 °C.

Beispiel 5

(E)-1-(4-Biphenylyl)-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-Ph-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$)

1,50 g (23 mmol) Natriumazid und 3,70 g (10 mmol) 3-(4-Biphenylyl)-3-chlor-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (I, $R^1 = 4\text{-Ph-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, Hal = Cl, X = ClO₄) werden unter Verwendung von n-Propanol als Reaktionsmedium analog Beispiel 2 umgesetzt. Nach Aufarbeitung der eingeeengten Reaktionslösung gemäß Beispiel 1 resultieren 1,78 g (61 %) Rohprodukt; Umkristallisation aus Dioxan liefert blaßgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 193–194 °C.

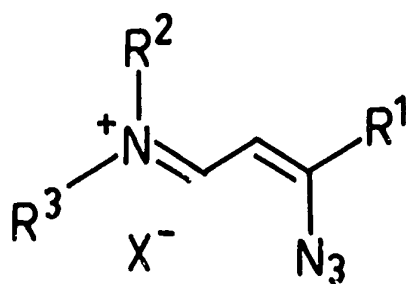
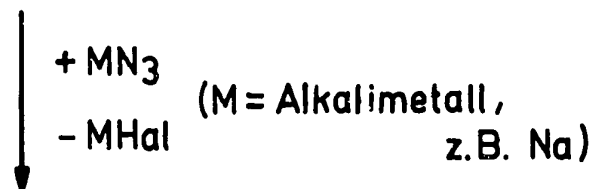
Beispiel 6

(E)-5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-(4-nitro-phenyl)-1H-tetrazol (III, $R^1 = 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$)

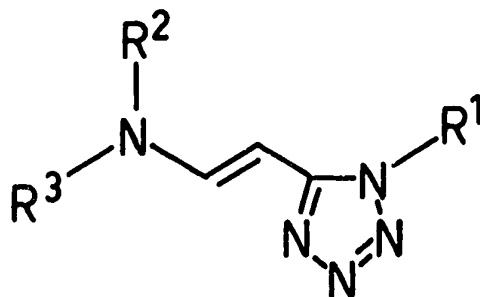
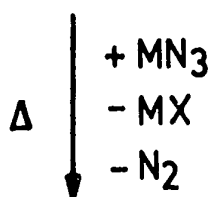
1,50 g (23 mmol) Natriumazid werden mit 2,75 g (10 mmol) 3-Chlor-3-(4-nitro-phenyl)-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-chlorid (I, $R^1 = \text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, Hal = X = Cl) gemäß Beispiel 1 umgesetzt wobei sich das schwerlösliche Reaktionsprodukt bereits während der Zugabe der Imin-umsalz-Suspension kristallin abscheidet. Nach beendeter Zugabe läßt man erkalten, saugt ab und wäscht zuerst mit wenig Methanol, dann mehrmals mit Wasser. Nach dem Trocknen resultieren 1,10 g (42 %) Rohprodukt; Umkristallisation aus Tetrahydrofuran liefert gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 216–217 °C.

$$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^3 - \text{N}^+ = \text{CH} - \text{CH} = \text{C}(\text{R}^1) - \text{Hal} \\ | \\ \text{X}^- \end{array}$$

I



II



III